

## [症 例]

非 AIDS 患者に発症した *Mycobacterium avium* による  
全身播種性非結核性抗酸菌症の一例

小口はるみ<sup>1)</sup>・佐藤俊夫<sup>2)</sup>・鈴木剛史<sup>3)</sup>・伯耆原慎也<sup>4)</sup>  
 下村雅彦<sup>4)</sup>・春日恵理子<sup>3)</sup>・松本竹久<sup>3)</sup>・日高恵以子<sup>3)</sup>  
 川上由行<sup>5)</sup>・両角和雄<sup>1)</sup>・蜂谷 勤<sup>6)</sup>

- 1) 諏訪赤十字病院検査・輸血部  
 2) 諏訪赤十字病院循環器科  
 3) 信州大学医学部附属病院臨床検査部  
 4) 諏訪赤十字病院病理部  
 5) 信州大学医学部保健学科病因病態検査学講座病因生体防御系  
 6) 諏訪赤十字病院呼吸器科

(平成 20 年 1 月 30 日受付, 平成 20 年 6 月 13 日受理)

症例は 46 歳女性。発熱・頸部リンパ節腫脹・腰背部痛を主訴に近医受診し、脊椎 MRI (T2WI) にて胸腰椎椎体内に多発する高信号病変を指摘され、当院紹介入院となる。進行性の頸部リンパ節腫脹, MRI での多発骨髄病変を認め、骨髄疾患, 悪性腫瘍, 膠原病, 感染症などを疑い, 各種検査が実施された。最終的に左腸骨骨髄液, 右腸骨生検, 第 5 腰椎椎体生検の抗酸菌検査により *Mycobacterium avium* が培養され, *M. avium* による多発脊椎炎と診断された。HIV 抗体および HTLV-1 抗体はともに陰性であり, 明らかな免疫不全を示す所見はなかった。非結核性抗酸菌による肺外部位の感染はまれであり, さらに, 非 AIDS 患者に発症する例は少ない。本症例は, 非 AIDS 患者に発症した播種性非結核性抗酸菌症であり貴重な症例と考えられた。

**Key words:** *Mycobacterium avium*, 多発脊椎炎, 非 AIDS 患者, 播種性非結核性抗酸菌症

## 序 文

非結核性抗酸菌は結核菌群を除く *Mycobacterium* 属菌の総称であり, 土壌や河川など環境に広く分布する。一般的に病原性が弱く日和見感染症の起炎菌の一つで, 肺の基礎疾患を持つものや抵抗力の低下に伴って発症することが多い。米国のデータでは非結核性抗酸菌症の 75% は肺疾患であり, 血液から 5%, 皮膚/軟部組織から 2%, そしてリンパ節から 0.4% 検出されると言われている<sup>1)</sup>。一方, *Mycobacterium avium* complex (以下 MAC) は *M. avium* と *M. intracellulare* からなり, その感染症は我が国の非結核性抗酸菌症全体の 70% を占めている<sup>2)</sup>。そして, 後天性免疫不

全症候群 (AIDS) 患者においては *M. avium* による全身播種型感染症が多く認められている。今回, 非 AIDS 患者において腸骨および腰椎から *M. avium* を検出した播種性非結核性抗酸菌症を経験したので報告する。

## 症 例

患 者: 46 歳, 女性  
 主 訴: 発熱・頸部リンパ節腫脹・腰背部痛  
 既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 2006 年 4 月頃より鼻水, だるさなどの症状があり軽快と増悪を繰り返していた。6 月上旬, 左頸部のリンパ節腫脹 (12 mm, 圧痛なし) に気づき当院受診。リンパ節生検を勧められたが本人の希望で経過観察となった。7 月上旬には 38 度台の発熱, 持続する頸部リンパ節腫脹を認めウィルス感染症と診断され他院に入院した。補液のみで 2 週間程度のうちに解熱し退院。同時期より不正出血を認め, 子宮筋腫・左卵巣

著者連絡先: (〒392-8510) 諏訪市湖岸通り 5-11-50  
 諏訪赤十字病院 検査・輸血部  
 小口はるみ  
 TEL: 0266-52-6111  
 FAX: 0266-57-6036  
 E-mail: kensabu@suwa.jrc.or.jp

嚢腫・子宮脱と診断され8月に子宮全摘出術を施行した。退院後から陰部潰瘍を認め陰部ヘルペスとして治療したが軽快せず、全身ステロイド治療にて改善した。2007年2月下旬、右背部痛を主訴に同院を受診し、胸部CTが施行されたが原因ははっきりとせず、5日程度で自然に軽快した。しかしこの頃より頸部リンパ節の増大傾向を認め、3月同頸部リンパ節の吸引細胞診を施行。壊死性リンパ節炎と診断された。3月中旬から4月中旬にかけては症状がなかったが、4月下旬より急に腰痛が出現し5月、脊椎MRI (T2WI) にて胸腰椎椎体内に多発する高信号病変を指摘され精査目的で当院紹介入院となった。

### 入院経過

進行性の頸部リンパ節腫脹、MRIでの多発骨髄病変 (図1A) を認め、骨髄疾患、悪性腫瘍、悪性リンパ

腫、膠原病、感染症などの鑑別が考えられた。骨シンチではまだら状に椎体、肋骨、腸骨に uptake (図1B)、Ga シンチでは左頸部、顎下部に特に集積を認めた。脊椎CTでは骨破壊、骨棟梁像を認めた (図1C)。頸部造影CTでは左頸部に多数のリンパ節腫大を認め、すべての病変において均一に造影効果を認めた (図1D)。主な検査所見を表1に示す。頸部リンパ節摘出および左腸骨からの骨髄穿刺を施行したが、病理学的検索から悪性細胞や異型細胞は認められず染色体異常もなかった。また、慢性骨髄炎やリンパ腫を積極的に示唆する所見も認められなかった。尿中 Bence Jones Protein も陰性で、免疫電気泳動でも骨髄腫を疑う所見はなかった。抗核抗体や p-ANCA, c-ANCA も陰性で臨床症状でも膠原病や血管炎を疑う所見はなく、掌蹠膿疱症、強直性脊椎炎、成人型 still 病、ベーチェット病なども鑑別に考えたが積極的に示唆する所

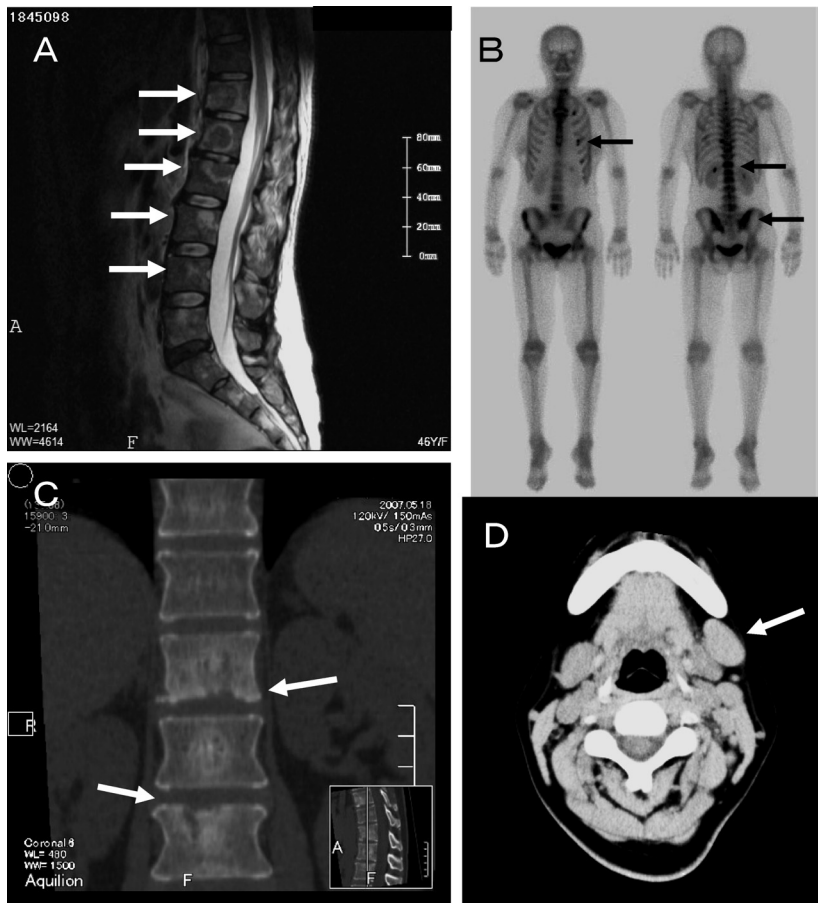


図1. 検査画像

A, 腰椎 MRI; B, 骨シンチ; C, 脊椎 CT, D, 頸部造影 CT

表 1. 検査所見

WBC	20,200 / $\mu$ l	TP	8.5 g/dl
Neu	85.4%	Alb	3.6 g/dl
Lym	11.0%	AST	22 IU/L
Mon	2.3%	ALT	24 IU/L
Eos	0.9%	LDH	222 IU/L
Bas	0.4%	ALP	330 IU/L
RBC	$443 \times 10^4$ / $\mu$ l	BUN	10.0 mg/dl
Hb	12.1 g/dl	CRE	0.52 mg/dl
Ht	38.8%	Ca	10.1 mg/dl
Plt	$48.2 \times 10^4$ / $\mu$ l	CRP	9.94 mg/dl
		CEA	1.9 ng/ml
抗核抗体	40 倍	フェリチン	86 ng/ml
RA	3.2 IU/ml		
抗 SS-A/Ro 抗体	(-)	CD4	45.2%
抗 SS-B/La 抗体	(-)	CD8	36.6%
		SIL-2 レセプター	3030 U/ml

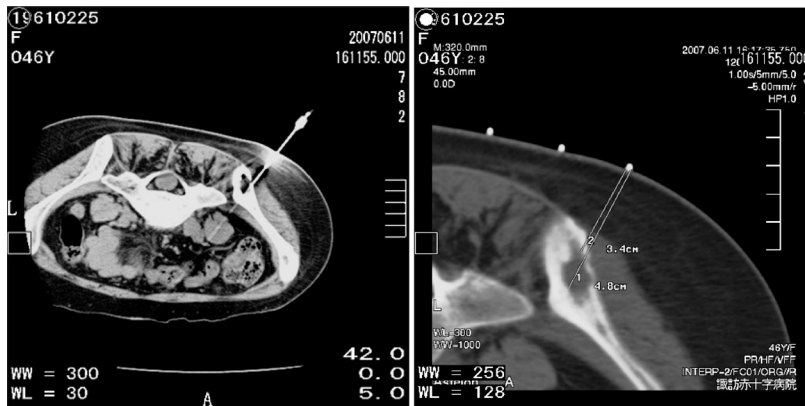


図 2. CT ガイド下での右腸骨病変の生検

見はなかった。感染症については、HIV 抗体陰性、HTLV-1 抗体陰性、ツベルクリン反応は強陽性で中心部に水疱を認めた。摘出したリンパ節の病理所見では乾酪壊死を認めず、Ziehl-Neelsen 染色も陰性であり結核性リンパ節炎を示唆する所見はなかった。画像上、肺野に活動性結核を疑う所見はなく、胃液の抗酸菌検査は陰性であり結核を示唆する所見はなかった。

腸骨に疼痛があり骨シンチで集積を認めていたため、CT ガイド下で右腸骨(図 2) および第 5 腰椎(L5) 椎体病変の生検を施行した。病理組織検査では慢性骨髓炎と診断され、抗酸菌検査により *M. avium* が検出され *M. avium* による多発脊椎炎と診断された。*M. avium* に対しリファンピシン 300 mg/日、エタンブトール 750 mg/日、カナマイシン 1 g 筋注(週 3 回)、

クラリスロマイシン 600 mg/日の 4 剤による化学療法を開始した。4 週間たったところでカナマイシン筋注をモキシフロキサシン 400 mg/日へ変更し、クラリスロマイシンを 800 mg/日へ増量した。その後 8 週目でエタンブトールを中止、4 カ月後にモキシフロキサシンを中止した。MRI 上は大きな変化がないが、血沈、CRP は低下傾向にあり、さらに強い腰痛に対して使用していた塩酸オキシコドンを中止することができた。

#### 細菌学的検査

胃液、頸部リンパ節、左腸骨骨髓液、右腸骨生検、L5 椎体生検、静脈血の抗酸菌検査を実施した。直接塗抹検査は、常法に従って Ziehl-Neelsen 染色を施し、

表 2. 抗酸菌検査結果

	塗抹	PCR	培養
胃液	(-)	(-)	(-)
頸部リンパ節	(-)	(-)	(-)
左腸骨骨髓液	(1+)	<i>M. avium</i> *	<i>M. avium</i>
右腸骨生検	(-)	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i>
L5 椎体生検	(-)	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i>
静脈血	(-)	(-)	(-)

\*骨髓液クロットパラフィン切片より DNA を抽出

顕微鏡観察を行った。PCR 法は、マニュアルに従って検体前処理試薬により処理し、アンプリコアマイコバクテリウム (ロシュ・ダイアグノスティック(株)) を用いて行った。組織はホモジナイズし、静脈血は赤血球を溶血させ遠心し検体とした。培養は、材料を 4% 水酸化ナトリウムで前処理した後、2% 小川培地を用いて行った。組織は前処理に先立ちホモジナイズを行った。静脈血はそのまま培養に用いた。抗酸菌検査結果を表 2 に示した。胃液、頸部リンパ節、静脈血の抗酸菌検査結果は、いずれも陰性であった。塗抹検査は左腸骨骨髓液で (1+) であった。PCR 法では、右腸骨生検および L5 椎体生検から *M. avium* が検出された。左腸骨骨髓液では、採取時 PCR 法の依頼がなく、生材料での検査を行うことができなかったが、後日、骨髓液クロットのパラフィン切片から脱パラ後、プロテナー K 処理を行い、DNA を抽出しアンプリコアマイコバクテリウムにより PCR を実施し、同様に *M. avium* を検出した。培養法では、左腸骨骨髓液は 8 週間後、右腸骨生検は 6 週間後、L5 椎体生検は 7 週間後に抗酸菌の発育を認め、PCR 法で *M. avium* と同定した。1 濃度比率法による薬剤感受性試験 (結核菌感受性ビットスペクトル-SR, 極東) の結果は、ストレプトマイシン (S), イソニコチン酸ヒドラジド (R), リファンピシン (S), エタンブトール (R), カナマイシン (S), エンピオマイシン (S), エチオナミド (R), サイクロセリン (S), パラアミノサリチル酸 (R), レボフロキサシン (S) であった。

## 考 察

腸骨および腰椎から *M. avium* を検出した非 AIDS の多発脊椎炎の症例を経験した。*M. avium* は土壌や河川など環境に広く分布している。病原性は弱く通常健康人に感染することはまれで、MAC 感染症の多くは呼吸器疾患であり他部位の感染は少ない。非結核性抗酸菌症、特に MAC の発症要因として肺結核、塵肺などの先行肺疾患による肺局所抵抗性の低下<sup>3), 4)</sup>、全

身的な免疫学的感染防御機構の機能減弱が発症要因の大きな因子と考えられている<sup>4)</sup>。播種性の *M. avium* 感染は、どのような臓器にも感染が引き起こる可能性があるが、最も一般的には呼吸器系、網内系、消化管、運動器、皮膚で認められ、まれに脳、髄液、視器に認められる<sup>5)</sup>。本症例では、痰の分泌もなく、胃液の抗酸菌検査は陰性であり、呼吸器症状は認められなかった。さらに、全身の抵抗力を減弱させるような基礎疾患は指摘されておらず HIV 抗体陰性、HTLV-1 抗体陰性であった。前医においてステロイド投与 (2006 年 12 月プレドニゾロン 30 mg 開始。2007 年 4 月に 2 mg まで減量したところ性器ヘルペスの疼痛が強くなり、再び 12 mg まで増量して、当院入院まで継続内服した。) が実施されており、そのことが発症に関与した可能性も考えられた。非 AIDS 患者の非結核性抗酸菌症について、インターフェロン (IFN) $\gamma$  に対する自己抗体<sup>6)</sup> の存在や遺伝子変異による IFN $\gamma$  レセプター異常<sup>7)</sup> の関与が報告されている。本症例の IFN $\gamma$  に対する自己抗体や遺伝子変異については詳細な解析に至っていないが、可能性として興味深い。非 AIDS 患者における非結核性抗酸菌による多発脊椎炎や播種性非結核性抗酸菌症はまれであり、臨床的にも貴重な症例であった。

診断に難渋したが何回かに分けて提出されたさまざまな検体の細菌学的検査で診断に至ることができた。右腸骨生検から PCR 法で *M. avium* が検出された時点では、塗抹が陰性であったこと、病理組織検査で明らかな感染の所見がなかったこと、さらに免疫不全患者であるとは考えにくかったことからコンタミネーションの可能性も疑われた。しかし、椎体生検からも PCR 法で *M. avium* が検出され、再現性が認められ信頼性が高まった。塗抹検査と PCR 法の結果の乖離については今回の塗抹検査が Ziehl-Neelsen 法による直接塗抹検査であったためと考えられた。直接塗抹では材料の一部を採取し直接スライドガラスに塗抹するが材料中に菌が均一に分布しているわけではなく、採取部位により得られる結果が異なることが考えられた。また、Ziehl-Neelsen 法は 1,000 倍で拡大鏡検するため材料中に菌が少ない場合に見落とす<sup>8)</sup> ことが指摘されており、その可能性があった。左腸骨骨髓液では塗抹が陽性であったが同時に PCR 法の依頼がなく、迅速な同定に至らなかった。レトロスペクティブに骨髓液クロットのパラフィン切片から DNA を抽出し、PCR 法で *M. avium* を検出した。パラフィン包埋ブロックは長期間保存され、PCR 法への利用が可能な材料として有用であった。塗抹検査および PCR 法

は迅速性に優れるが菌量や検体取扱いにより結果が左右され、陰性であっても抗酸菌症は否定できないことが示された。また、塗抹検査、PCR法が共に陰性であっても臨床的に疑いが強い場合は取り直しが可能な検体であれば再検査をすることが重要であった。一方、血液からの抗酸菌培養について、全自動血液培養検査装置 BacT/Alert3D (日本ビオメリュー) にて一般細菌用血液培養液体培地を用いた検出が報告されている<sup>9), 10)</sup>。今回、依頼された検査とは別に SA 培養ボトル (日本ビオメリュー) を用い BacT/Alert3D にて 60 日間血液培養を試みた (結果未提示)。BacT/Alert3D での菌の自動検出<sup>11)</sup>はされなかったが、培養液の Ziehl-Neelsen 法による抗酸菌染色で抗酸菌を確認した。培養液を工藤培地に植継ぎ菌の発育を認め、PCR 法で *M. avium* と同定された。検出系の改善に伴い、非 AIDS 患者の播種性 *M. avium* 感染症の 90% 以上で敗血症を認めることが報告されている<sup>5)</sup>。今回、検査中に静脈血の PCR 法および小川培地を用いた培養で菌が検出できなかったのは血液中の菌量が少なかったためと考えられた。液体培地による培養で血液から *M. avium* を検出したことから血流により播種したことが推測されたが、感染経路および機序については、今回明らかではなかった。

抗酸菌検査は塗抹・培養・PCR 法を合わせて実施し結果を臨床所見と併せて総合的に判断することが重要であった。また、MAC の場合には培養に至る過程で検体汚染の可能性もあり解釈を慎重に行う必要があるが、今回のように、患者の病態と検出菌、検出部位が非常にまれなケースも存在し、どんな材料であっても菌が検出される可能性があるという認識を常にもつことが大切であると考えられた。

なお、本症例は第 44 回関東甲信地区医学検査学会にて発表した。

## 謝 辞

最後に本症例の診断にあたり、ご助言、ご指導いただいた当院整形外科の池上章太先生、中川浩之先生に深謝を表します。

## 文 献

- 1) David, E. G., T. Aksamit, B. A. Brown-Elliott, et al. 2007. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 175: 367-416.
- 2) 非定型抗酸菌症対策委員会. 1998. 非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998 年. *結核* 73: 599-605.
- 3) 河口治彦, 鳥井義夫, 千田嘉博, 他. 1994. 巨大流注腫瘍を合併した全身播種型非定型抗酸菌症の 1 例. *結核* 69: 19-23.
- 4) 原田泰子, 石橋凡雄, 原田進, 他. 1990. 非定型抗酸菌症の免疫学的検討 PPD 惹起リンパ球増殖反応の低下. *結核* 65: 341-348.
- 5) Inderliff, C. B., C. A. Kemper, L. M. Bermudez. 1993. The *Mycobacterium avium* complex. *Clin. Microbiol. Rev.* 6: 266-310.
- 6) Tanaka, Y., T. Hori, K. Ito, et al. 2007. Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in a patient with autoantibody to interferon- $\gamma$ . *Internal Medicine* 46: 1005-1009.
- 7) Ottenhoff, T. H., F. A. Verreck, E. G. Lichtenauer-Kaligis, et al. 2002. Genetics, cytokines and human infectious disease: lessons from weakly pathogenic mycobacteria and salmonellae. *Nat. Genet.* 32: 97-105.
- 8) 治療・社会保険・抗酸菌検査法検討合同委員会. 2000. 新しい結核菌検査法の臨床での利用について. *結核* 175: 681-684.
- 9) Hanscheid, T., C. Monterio, J. Melo Cristino, et al. 2005. Growth of *Mycobacterium tuberculosis* in conventional BacT/ALERT FA blood culture bottles allows reliable diagnosis of mycobacteremia. *J. Microbiol.* 43: 890-891.
- 10) Kasuga, E., T. Matsumoto, K. Oana, et al. 2007. Evaluation of BacT/Alert 3D SA Bottles for accurate Detection of Mycobacteremia with special reference to *Mycobacterium abscessus*. *Eur J Med Res.* 12: 43-46.
- 11) 横山 僚. 2006. 全自動血液培養・抗酸菌培養検査装置 バクテアラート 3D. *臨床と微生物* 33: 67-71.

A Case of Multiple Osteomyelitis Due to *Mycobacterium avium* in an Non-AIDS Patient

Harumi Oguchi,<sup>1)</sup> Toshio Sato,<sup>2)</sup> Takefumi Suzuki,<sup>3)</sup> Shinya Houkibara,<sup>4)</sup>  
Masahiko Shimomura,<sup>4)</sup> Eriko Kasuga,<sup>3)</sup> Takehisa Matsumoto,<sup>3)</sup> Eiko Hidaka,<sup>3)</sup>  
Yoshiyuki Kawakami,<sup>5)</sup> Kazuo Morozumi,<sup>1)</sup> Tsutomu Hachiya<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Laboratory Medicine, Suwa Red Cross Hospital

<sup>2)</sup> Department of Cardiology, Suwa Red Cross Hospital

<sup>3)</sup> Department of Laboratory Medicine, Shinshu University Hospital

<sup>4)</sup> Department of Pathology, Suwa Red Cross Hospital

<sup>5)</sup> Department of Biomedical Laboratory Sciences, School of Health Sciences, Shinshu University School of Medicine

<sup>6)</sup> Department of Respiratory, Suwa Red Cross Hospital

Non-tuberculous mycobacteria are known to cause opportunistic infectious diseases in immunocompromised patients. We encountered a case of disseminated non-tuberculous mycobacteriosis due to *Mycobacterium avium*. Patient was a 46 year-old woman who was transferred to our hospital because of conspicuously abnormal high-intensity area on lumbar vertebrae by means of MRI scanning examination. Her chief complaints were fever, cervical lymphadenopathy, and low back pain. She was evident of progressive cervical lymphadenopathy and myelitis, and therefore was suspected of a bone marrow disease, metastatic carcinoma, connective tissue diseases, and tuberculosis. Finally, she was diagnosed as multiple osteomyelitis by the successful detection of *M. avium* from her iliac bone marrow fluid and biopsy of right iliac bone and 5th lumbar vertebra. She was demonstrated to be negative in both HIV and HTLV-1 antibody tests, and demonstrated to possess no indicative sign of immunodeficiency. She was treated in outpatient clinic with combined administration of three anti-tuberculous drugs comprising of ethambutol, kanamycin, rifampicin, together with clarithromycin. The extrapulmonary infection with *M. avium* has rarely been described. This was an infrequent case of disseminated *M. avium* infection, occurred in a non-AIDS female patient lacking in immunodeficiency.